

Casi clinici

Allungamento dell'intervallo QT e aritmie ventricolari maligne in corso di trattamento con cisapride. Descrizione di un caso clinico

Ferdinando Maria Massari, Fosca Quarti Trevano, Livia Diehl, Salvatore Romano

Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

Key words:
Cisapride;
Syncope;
Torsades de pointes.

Cisapride is largely used in the treatment of secondary symptoms due to gastroesophageal reflux, as a prokinetic drug that increases and coordinates gastrointestinal motility and gastroesophageal sphincteric tone.

Potential proarrhythmic effects of the drug have been demonstrated in several clinical studies and reported by the drug manufacturers. These effects are increased in the presence of risk factors such as renal insufficiency, electrolytic disorders, coronary artery disease and positive history for arrhythmias including atrial fibrillation and bradyarrhythmia.

Therefore in such cases a careful cardiac evaluation, both clinical and electrocardiographic, is recommended. This is still not routinely performed.

The following case report shows an example in which diagnosis of increased QT interval due to cisapride was missed. This caused hospitalization for malignant ventricular arrhythmias and recurrent syncope.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1055-1058)

Ricevuto il 28 febbraio 2000; nuova stesura l'8 maggio 2000; accettato il 15 maggio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Ferdinando Maria Massari

Via Caposile, 8
20137 Milano

Introduzione

Numerosi farmaci non cardiovascolari ad azione psicoattiva, antistaminica e chemioterapica possono indurre un allungamento patologico dell'intervallo QT¹ così come altri agenti farmacologici, del tutto differenti tra di loro sia per caratteristiche farmacologiche sia per impiego clinico, possono indurre torsione di punta con o senza allungamento dell'intervallo QT.

La cisapride è un agente strutturalmente correlato con la metoclopramide, ma a differenza di questa, non possiede un'attività antidopaminergica né effetti antiemetici e deprimenti del sistema nervoso centrale.

Il farmaco, in qualità di procinetico che aumenta e coordina la motilità propulsiva gastrointestinale e il tono dello sfintere esofageo, viene impiegato nel trattamento dei sintomi secondari a reflusso gastroesofageo. Il meccanismo d'azione non è chiaro ma si ipotizza un rilascio di acetilcolina a livello del plesso mienterico².

Gli effetti proaritmici della cisapride sono stati ampiamente documentati; infatti tra il settembre 1993, anno di introduzione in commercio, e l'aprile del 1996 la Food

and Drug Administration ha ricevuto 34 segnalazioni di torsione di punta e 23 segnalazioni di allungamento dell'intervallo QT con 4 decessi e 16 rianimazioni cardiopolmonari andate a buon fine³.

Per tali evidenze, tra il 1995 ed il 1998 la ditta produttrice si è premurata di avvisare i medici americani circa i rischi aritmogeni del farmaco, di modificare il foglietto illustrativo e di consigliare sia l'esecuzione di un elettrocardiogramma (ECG) prima della somministrazione del farmaco sia l'esclusione di pazienti che presentano un intervallo QT lungo già di base e con anamnesi positiva per torsione di punta, disfunzione sinusale e/o blocco atrioventricolare di II o III grado⁴.

In Italia, nel 1998, il Bollettino di Informazione sui Farmaci comunicava tali notizie ai medici italiani raccomandando sia di commisurare i potenziali benefici della cisapride con i rischi aritmogeni anche letali sia di effettuare un ECG prima di iniziare la terapia⁵.

Nonostante tali segnalazioni, le potenzialità aritmogene della cisapride non appaiono ancora sufficientemente conosciute e valorizzate dalla classe medica così come non si è diffusa la pratica di valutare car-

diologicamente il paziente prima dell'avvio a questo trattamento.

A dimostrazione di ciò riportiamo un esempio di mancato riconoscimento di allungamento dell'intervallo QT da cisapride, evento che ha successivamente portato il paziente ad un ricovero ospedaliero per aritmie ventricolari maligne.

Caso clinico

La storia clinica riguarda un uomo di 78 anni affetto da anemia megaloblastica secondaria ad atrofia gastrica, con focolai di metaplasia intestinale documentata all'esofagogastroduodenoscopia.

In data 11/3/99 il paziente venne ricoverato nella nostra Unità di Cura Coronarica (UCC) per ischemia transmurale a sede laterale occorsa in occasione di focolaio broncopneumonico alla base destra (enzimi di necrosi miocardica negativi); rispetto ad un ECG basale del febbraio 1999 che non era indicativo di incremento dell'intervallo QT (QT 430 ms, QTc calcolato con la formula di Bazzet 430 ms), l'evoluzione registrata in UCC mostrava onde T diffusamente negative con intervallo QT pari a 540 ms (QTc 505 ms) (Fig. 1).



Figura 1. A sinistra: ECG di controllo; a destra: ECG alla dimissione dall'Unità di Cura Coronarica in occasione del primo ricovero.

Dal 14 al 31/3/99 il paziente rimase degente presso la Divisione di Medicina Generale ove venne sottoposto, tra l'altro, ad ecocardiogramma e coronarografia-ventricolografia; l'esito delle indagini mise in evidenza una stenosi aortica di grado lieve (gradiente medio 15 mmHg) con lieve insufficienza valvolare associata, una frazione di eiezione del 60% ed un albero coronarico privo di lesioni critiche. L'ECG alla dimissione risultò invariato rispetto a quanto registrato all'uscita dall'UCC.

Dal 13 al 20/4/99 il paziente venne nuovamente ricoverato presso la Divisione di Medicina Generale per epigastralgie, motivo per il quale venne iniziata terapia

con cisapride ottenendo una sensibile riduzione della sintomatologia caratterizzata da "ripienezza" in sede epigastrica; l'ECG alla dimissione (Fig. 2), registrato a 6 giorni dall'inizio della terapia con cisapride, mostrava un ulteriore marcato aumento dell'intervallo QT (QT 660 ms, QTc 594 ms).

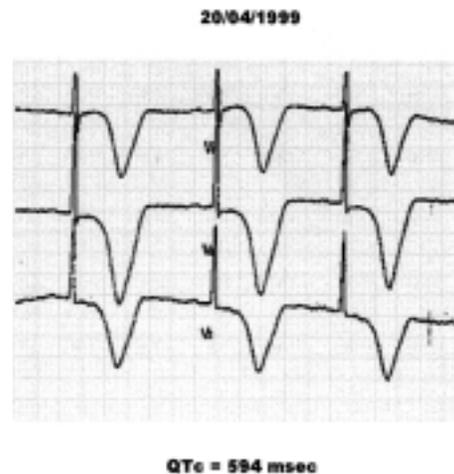


Figura 2. ECG registrato a 6 giorni dall'inizio della terapia con cisapride.

In data 14/8/99 il paziente giunse presso il Pronto Soccorso del nostro Ospedale per episodio sincopale occorso in ortostatismo; la terapia domiciliare in atto prevedeva isosorbide-5-mononitrato (in formulazione retard 50 mg/die), diltiazem (in formulazione retard, 1/2 cp/die pari a 60 mg/die), enalapril 10 mg/die, acetilsalicilato di lisina 150 mg/die, sucralfato 4 g/die, cisapride 30 mg/die, quest'ultima mai interrotta dall'aprile del 1999.

La valutazione neurologica e la tomografia computerizzata dell'encefalo effettuate in Pronto Soccorso risultarono negative per patologie cui ascrivere l'episodio di perdita di coscienza: il paziente venne pertanto inviato presso la Divisione di Medicina Generale ove si continuò la terapia domiciliare. In data 20/8/99 un ECG dinamico secondo Holter pose in evidenza:

- ritmo sinusale alternato a periodi di ritmo giunzionale (frequenza cardiaca media diurna 58 b/min, notturna 45 b/min); tempo di conduzione atrioventricolare ai limiti superiori della norma;
- allungamento dell'intervallo QT (QT 680 ms con QTc 667 ms);
- assenza di modificazioni del tratto ST indicative di ischemia transitoria;
- frequenti impulsi ectopici ventricolari isolati, polimorfi, talora a cadenza bigemina, 6 coppie;
- quattro episodi di torsione di punta uno dei quali responsabile di una breve fase di perdita di coscienza sebbene il paziente fosse allettato (Fig. 3).

Il paziente venne ritrasferito in UCC: l'ECG all'ingresso (Fig. 4) mostrava un ritmo ectopico atriale con

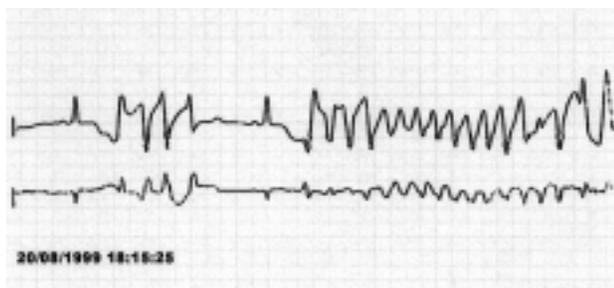


Figura 3. Esempio di torsione di punta verificatosi in occasione di episodio di perdita di coscienza (registrazione Holter).

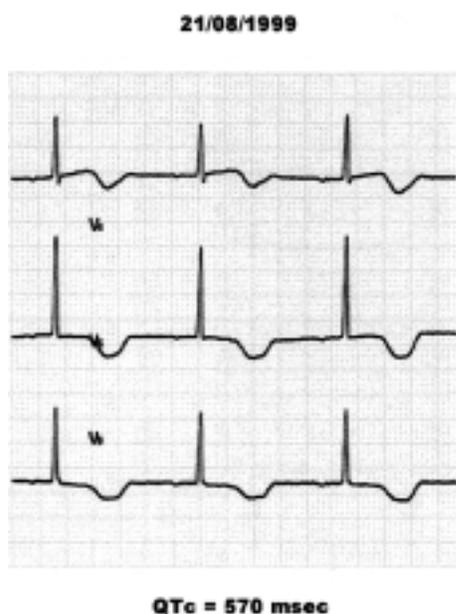


Figura 4. ECG registrato in occasione del ricovero in Unità di Cura Coronarica effettuato a seguito degli episodi di torsione di punta.

frequenza cardiaca 65 b/min ed un intervallo QT pari a 580 ms (QTc 570 ms).

Tra gli esami ematochimici si rilevava una modesta ipokaliemia (3.6 mEq/l); venne pertanto effettuata un'infusione ripolarizzante con potassio cloruro e con magnesio (6 g in 3 ore e 10 g in 21 ore); contemporaneamente si sospese la terapia con diltiazem e cisapride.

Lo studio elettrofisiologico non documentò aritmie ventricolari inducibili, viceversa venne dimostrata una malattia del nodo del seno e del sistema His-Purkinje, motivo per il quale si pose indicazione a impianto di pacemaker definitivo effettuato in data 24/8/99. Successivamente venne impostata terapia con propranololo, enalapril e sucralfato.

Durante la degenza e nel corso del successivo follow-up, il paziente non ha più manifestato né sintomi cardiologici né manifestazioni aritmiche ed è stato dimesso in data 26/8/99 in buone condizioni cliniche. L'ECG dinamico secondo Holter effettuato dopo 1, 3 e 6 mesi non ha mostrato aritmie minacciose. Dopo la so-

spensione della cisapride l'intervallo QT si è stabilmente mantenuto entro i limiti di norma (QT 380 ms, QTc 425 ms con frequenza cardiaca 75 b/min) in costante assenza di stimolazione artificiale ventricolare.

Discussione

Differenti effetti collaterali di natura cardiologica sono stati registrati in singoli pazienti dopo l'inizio della terapia con cisapride: palpitazioni, extrasistolia atriale, tachicardia sinusale o giunzionale, angina di Prinzmetal con aritmie ventricolari maligne^{6,7}.

L'allungamento dell'intervallo QT secondario a cisapride, asintomatico o associato a manifestazioni aritmiche maligne, è stato segnalato sia in età neonatale e pediatrica^{8,9} che in pazienti adulti¹⁰: all'incirca un caso ogni 120 000 pazienti ed approssimativamente un caso per 400 000 pazienti-mese⁴.

Il meccanismo con cui esso viene a realizzarsi non è univoco essendo stati chiamati in causa il sovradosaggio del farmaco, l'aumento dell'emivita e della sua biodisponibilità per l'imaturità renale ed epatica, l'imaturità dei canali ionici delle miocellule cardiache^{8,11}, un effetto del farmaco simile agli antiaritmici della classe III¹².

Torsioni di punta possono realizzarsi non solo in caso di sovradosaggio ma anche a dosaggi terapeutici specie quando la cisapride è associata ad agenti che allungano l'intervallo QT (antiaritmici, fenotiazine) oppure a farmaci come la claritromicina, l'eritromicina, la troleandomicina, il nefazodone, il fluconazolo, l'itraconazolo, il ketoconazolo, l'indinavir ed il ritonavir, tutti inibitori del citocromo P450 3A4, sistema enzimatico che regola il metabolismo epatico della cisapride.

Inoltre da non trascurare la concomitanza di insufficienza renale, di squilibri elettrolitici, di una coronaropatia e di manifestazioni aritmiche, compresa la fibrillazione atriale e le aritmie ipocinetiche^{3,4}.

Nel caso da noi illustrato numerose circostanze hanno concorso alla genesi delle manifestazioni aritmiche potenzialmente letali.

Innanzitutto, occorre sottolineare che già nel primo ricovero si era registrato un allungamento dell'intervallo QT, attribuito in quella occasione all'evento ischemico acuto.

Nonostante tali evidenze, tuttavia, in occasione del secondo ricovero e dell'inizio della terapia con cisapride non si era tenuto conto né dell'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica né delle precedenti evidenze elettrocardiografiche, entrambi elementi facilitanti gli effetti negativi aritmogeni descritti in corso di trattamento con cisapride⁴.

Inoltre il paziente era già in terapia con diltiazem, calcioantagonista che, sebbene somministrato a basse dosi, in qualità di inibitore del citocromo P450 3A4 è verosimile che abbia interagito con la cisapride favorendo l'ulteriore marcato allungamento del QTc (da

505 ms sino ad un massimo di 667 ms) e la comparsa delle manifestazioni aritmiche, così come già segnalato in letteratura¹³; inoltre sempre il diltiazem può altresì aver slatentizzato la disfunzione sinusale registrata in occasione del ricovero di agosto, disfunzione sinusale che da un lato può aver agito come elemento favorente le aritmie ventricolari maligne⁴ e dall'altro ha anche portato all'impianto di un pacemaker definitivo.

Non ultima, si è verificata un'ipopotassiemia, probabilmente favorita dalla deficitaria alimentazione che il paziente conduceva a causa della già nota gastropatia: sebbene non fosse marcatissimo, tale squilibrio elettrolitico può anch'esso aver contribuito all'insorgenza delle manifestazioni aritmiche potenzialmente letali che avevano motivato l'ultima ospedalizzazione e che in precedenza non si erano mai manifestate nonostante l'allungamento del QT.

Infine è da considerare che la coincidenza, nel corso della registrazione Holter, tra l'episodio di perdita di coscienza e la fase di torsione di punta, peraltro verificatasi in assenza di modificazioni del tratto ST, ha indotto ad escludere che la genesi degli episodi sincopali fosse di altra natura, vale a dire ischemica o bradiaritmica, così come poteva suggerire la storia di angina a coronarie sane e la malattia binodale che ha portato all'impianto di un pacemaker definitivo.

Il caso clinico descritto mette, dunque, in evidenza come una prescrizione della cisapride che non tenga conto della potenzialità aritmogena del farmaco e che non preveda un'attenta ricerca anamnestica degli elementi favorevoli l'allungamento dell'intervallo QT possa tradursi in un rischio aritmico evitabile per alcuni pazienti.

Riteniamo altresì che oltre ad una preliminare valutazione clinica ed elettrocardiografica, così come indicato dagli organi di farmacovigilanza, la terapia con cisapride richieda anche una valutazione successiva, da effettuarsi a terapia già intrapresa, specie quando siano emersi elementi anamnestici potenzialmente in grado di favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari maligne.

Riassunto

La cisapride, in qualità di procinetico che aumenta e coordina la motilità propulsiva gastrointestinale e il tono dello sfintere esofageo, viene ampiamente impiegata nel trattamento dei sintomi secondari a reflusso gastroesofageo.

Sia in letteratura sia da parte della ditta produttrice sono state segnalate le potenzialità aritmogene del farmaco specie in presenza di fattori di rischio quali l'in-

sufficienza renale, gli squilibri elettrolitici, la cardiopatia ischemica e la storia positiva per altre manifestazioni aritmiche, compresa la fibrillazione atriale e le aritmie ipocinetiche.

In tali casi viene pertanto raccomandata un'attenta valutazione cardiologica del paziente, sia anamnestica che elettrocardiografica, pratica che tuttavia non si è ancora diffusa.

A tale proposito viene riportato un esempio di mancato riconoscimento di allungamento dell'intervallo QT da cisapride, evento che ha successivamente portato il paziente ad un ricovero ospedaliero per aritmie ventricolari maligne ed episodi sincopali recidivanti.

Parole chiave: Cisapride; Sincopo; Torsione di punta.

Bibliografia

1. Castro A, Bianconi L, Santini M. Le sindromi da QT lungo. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 920-3.
2. Mc Callum RW, Prakash C, Campoli-Richards D, et al. Cisapride: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1988; 36: 652-81.
3. Wysowski DK, Bacsanyi JB. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290-1.
4. Klausner MA. Janssen Pharmaceutical Research Foundation: Dear Doctor Letters. February 3, 1995, October 14, 1995.
5. Ministero della Sanità, Dipartimento per la Valutazione di Medicinali e Farmacovigilanza. Cisapride e rischi di aritmie cardiache. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 1998; 5: 31.
6. Olsson S, Edwards RJ. Tachycardia during cisapride treatment. *BMJ* 1992; 305: 748-9.
7. Rubin JM, de la Tassa CM, Arias JC. Cisapride can make Prinzmetal angina worse. *Int J Cardiol* 1998; 65: 315-6.
8. Lupoglazoff JM, Bedu A, Faure C, et al. Allongement de l'espace QT sous cisapride chez le nouveau-né et le nourisson. *Arch Pediatr* 1997; 4: 509-14.
9. Valdes L, Champel V, Olivier C, et al. Malaise avec allongement de l'espace QT chez un nourisson de 39 jours traité par cisapride. *Arch Pediatr* 1997; 4: 535-7.
10. Bran S, Murray WA, Hirsch IB, et al. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995; 155: 765-6.
11. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride: an update review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47: 116-52.
12. Puisieux FL, Adamantidis MM, Dumotier BM, et al. Cisapride-induced prolongation of cardiac action potential and early after depolarization in rabbit Purkinje fibres. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1377-9.
13. Thomas AR, Chan LN, Bauman JL, et al. Prolongation of the QT interval related to cisapride-diltiazem interaction. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 381-5.